

(19) RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

(11) **N° de publication :**
(A n'utiliser que pour
le classement et les
commandes de reproduction).

2.194.442

(21) **N° d'enregistrement national :**
(A utiliser pour les paiements d'annuités,
les demandes de copies officielles et toutes
autres correspondances avec l'I.N.P.I.)

73.28036

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

1^{re} PUBLICATION

(22) Date de dépôt 31 juillet 1973, à 16 h 3 mn.
(41) Date de la mise à la disposition du
public de la demande B.O.P.I. — «Listes» n. 9 du 1-3-1974.

(51) Classification internationale (Int. Cl.) A 61 k 27/00//A 61 I 23/00; C 07 d 55/04.

(71) Déposant : Société dite : RICHTER GEDEON VEGYESZETI GYAR RT., résidant en
Hongrie.

(73) Titulaire : *Idem* (71)

(74) Mandataire : Cabinet Beau de Loménie, 55, rue d'Amsterdam, Paris (8).

(54) Produit antisolaire.

(72) Invention de :

(33) (32) (31) Priorité conventionnelle : *Demande de brevet déposée en Hongrie le 31 juillet 1972,
n. 2.251/RI-473 au nom de la demanderesse.*

La partie visible et la partie ultraviolette du rayonnement électromagnétique du soleil exerce une influence importante sur l'organisme vivant. Il est connu que l'énergie des rayons ultraviolets et l'énergie de liaison de molécules organiques se correspondent comme ordre de grandeur et que par l'effet du rayonnement ultraviolet qui est absorbé dans la peau il se déroule dans celle-ci de nombreux processus biochimiques, avantageux (synthèse de la vitamine B) et nocifs (élastose, atrophie, hyper- et dépigmentation, cérastose, précancérose, cancers de la peau etc.).

L'érythème de la peau se produit principalement par l'action du rayonnement ultraviolet dans le domaine des longueurs d'ondes moyennes (280-315 nm); la pigmentation indirecte est la suite de l'érythème, donc de processus inflammatoires. La pigmentation directe (brunissement immédiat) se produit sans érythème et sans temps de latence par l'effet du rayonnement ultraviolet à grandes longueurs d'ondes.

Contre le rayonnement nocif l'organisme vivant a développé un mécanisme protecteur compliqué et efficace. Dans la protection naturelle de l'homme contre la lumière, la couche cornée de la peau ainsi que la teneur de la peau en mélanine et en acide urocanique, a une importance particulière.

La même action de lumière peut provoquer sur différents individus mais aussi sur des parties du corps différentes d'un même individu, des processus photobiologiques d'intensité différente parce que les facteurs servant à la protection naturelle contre la lumière dépendent de nombreuses causes.

La lumière joue, dans le mécanisme pathologique de nombreuses maladies de la peau, un facteur déclenchant, entretenant et aggravant la maladie. On peut diviser les maladies provoquées par la lumière en trois grands groupes. Au premier groupe appartiennent les maladies dites phototraumatiques qui sont provoquées sur la peau de personnes de sensibilité normale à la lumière par un rayonnement fort ou de longue durée (par exemple *dermatitis solaris*).

Au deuxième groupe appartiennent les maladies photodynamiques. Dans ces maladies la lésion est provoquée quand la peau est simultanément recouverte de produits qui provoquent une photosensibilité (par exemple dérivés de goudron, corps fluorescents par un rayonnement ultraviolet d'une dose et d'une longueur d'onde qui ne provoque dans la plupart des hommes bien portants aucune réaction cutanée. La réaction photoallergique se produit quand, avant ou après l'irradiation, des sensibilisateurs

pénètrent de l'extérieur ou de l'intérieur dans la peau (par exemple par absorption de sulfamides, phénothiazine, dérivés de la tétracycline).

Au troisième groupe appartiennent les réactions photoanaphylactiques qui sont en rapport avec une grande sensibilité à la lumière et dont le mécanisme pathologique n'est pas exactement connu. La sensibilité de la peau augmente primairement envers la dose ultraviolette normale, mais la sensibilité à la lumière s'étend sur tout le domaine ultraviolet et visible (par exemple urticaire de rayonnement, exanthème de rayonnement polymorphe).

La pathogénèse des dermatoses dues à la lumière, et en général les processus photobiologiques dermatologiques nocifs, ne sont pas éclaircis à plus d'un point de vue, et pour cette raison la thérapeutique causale est encore un problème non résolu. Dans la thérapeutique de personnes sensibles à la lumière, respectivement personnes malades par action de la lumière, la protection artificielle contre la lumière joue un rôle essentiel. Les préparations antisolaires qui contiennent des corps absorbants dans le domaine ultraviolet applicables localement se sont montrées le plus efficaces pour des buts préventifs et thérapeutiques.

Les préparations antisolaires sont employées, en plus du traitement de maladies dues à l'effet de la lumière, aussi dans la cosmétique et pour le post-traitement dans la chirurgie plastique. Dans l'étiologie de mélanodermies reliées à une hyperpigmentation, l'action de la lumière joue un rôle décisif à côté des facteurs physiques (rayons X, chaleur) et les facteurs chimiques (application externe de goudron, application interne d'agents photosensibilisants, par exemple chloropromazine). Les symptômes d'éphélides (taches de rousseur) reliés à des troubles de pigmentation et chloasma ou une plus forte hyperpigmentation de taches déjà formées, peuvent être évités par une préparation antisolaire adéquate.

Dans le vitiligo, le défaut de pigmentation, le bord des plaques dépigmentées est hyperpigmenté. La thérapeutique a ici deux aspects: dans les plaques dépigmentées la pigmentation, la synthèse de la mélanine, est stimulée; dans les domaines environnents les plaques d'hyperpigmentation sont endiguées. Ce dernier effet peut être obtenu par emploi d'une préparation antisolaire composée d'une façon adéquate correspondante.

D'après des expériences cliniques propres, l'épithélium frais après une abrasion de derme puis les endroits dont on a détaché des lambeaux de peau de la moitié de l'épaisseur, ainsi que les transplants de peau librement insérés sont sensibles à la lumière au moins pendant une année et tendent

ainsi que différentes cicatrices, d'opération à une hyperpigmentation.

On peut souvent observer qu'après l'élimination d'un naevus assez grand la peau transplantée à sa place subit une hyperpigmentation. En raison de ces observations l'emploi de préparations antisolaires a été étendu 5 par des auteurs pour la première fois aussi au domaine de la chirurgie plastique.

Ainsi, aussi bien les personnes bien portantes, non sensibles à la lumière qui ont à compter sur des rayonnements d'une plus grande intensité (par exemple des personnes travaillant en des endroits en altitude, des touristes, des matelots, des agriculteurs) et des personnes exposées à des sources de rayonnement artificiels riches en ultraviolet, que des personnes souffrant d'une dermatose de rayonnement, ont besoin d'une protection contre la lumière. Dans tous les cas dans lesquels on ne peut pas appliquer une protection artificielle contre la lumière (parasols, foulards, chapeaux à large bord, etc.) il 15 faut employer des préparations antisolaires obtenues industriellement.

Pour des personnes sensibles à la lumière ou des personnes atteintes d'une dermatose de rayonnement, seules les préparations antisolaires sont capables d'empêcher le développement, le renouvellement et éventuellement l'aggravation de la maladie. Pour l'empêchement (c'est-à-dire exclusion 20 du domaine de rayonnement nocif) ou pour la guérison de l'érythème provoqué par un rayonnement intense, ainsi que des réactions cutanées nocives dues à une hypersensibilité, on utilise autant que possible les absorbeurs de lumière qui procurent une protection dans tous les domaines des rayons ultraviolets atteignant la surface de la terre.

25 Une préparation antisolaire pleinement valable doit remplir de nombreuses conditions. Bien que pour des personnes réagissant normalement à la lumière du point de vue photobiologique (rougissement de la peau) le domaine de longueurs d'ondes autour de 310 nm est le plus actif, pour des sensibilités à la lumière plus fortes, pour des maladies provoquées par la 30 lumière et pour d'autres cas décrits, l'effet nocif s'étend sur tout le domaine du spectre ultraviolet pénétrant sur la surface de la terre. Le corps absorbant la lumière dans la préparation antisolaire ne doit pas absorber dans le domaine visible, parce que tous les composés absorbant dans le domaine visible sont colorés et leur emploi cosmétique est donc désavantageux du point de vue 35 esthétique.

Une autre exigence est que le coefficient d'extinction spécifique du spectre d'absorption dans tout le domaine ultraviolet pénétrant jusqu'à

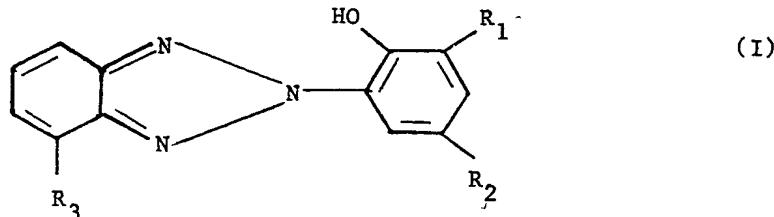
la surface de la terre, doit être aussi grand que possible. Le corps actif et la préparation doivent réfléchir au maximum dans ce domaine. Le corps absorbant dans le domaine ultraviolet ne doit pas émettre lors de l'absorption du rayonnement, des rayons nocifs du point de vue biologique, doit se dissoudre dans la crème, doit être compatible avec les constituants de la crème et doit posséder d'une stabilité considérable chimique, photochimique et thermique. Le corps actif ne doit pas déplacer sensiblement le pH de la préparation en dehors du domaine de neutralité, il ne doit avoir aucune action toxique ni sensibilisante, ne contenir aucun corps biologiquement actif, etc.

10 A cause de ces multiples exigences, le nombre des préparations antisolaires dites thérapeutiques est beaucoup plus petit que celui des préparations dites cosmétiques, qui absorbent uniquement dans le domaine moyen ultraviolet.

15 On ne connaît actuellement pas de préparation convenant aussi bien pour des emplois dermatologique que cosmétique. Comme corps absorbant la lumière on utilise avec le plus de succès les dérivés de la benzophénone.

L'invention concerne une préparation antisolaire convenant à des emplois pharmaceutiques et/ou cosmétiques qui contient un ou plusieurs dérivés du hydroxyphényl-2 benzotriazole de formule générale

20



25

dans laquelle

R₁ représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,

R₂ représente un radical alkyle, et

R₃ représente un atome d'hydrogène ou halogène,

30 conjointement avec les excipients et/ou adjuvants habituels, éventuellement avec d'autres composés connus, pharmaceutiquement actifs.

R₁ et R₂ représentent de préférence un radical alkyle inférieur avec jusqu'à 4 atomes de carbone, avantagusement un groupe méthyle, éthyle, propyle ou tertio-butyle, R₃ représente un atome de chlore, brome ou iode, de préférence de chlore.

35 La préparation antisolaire selon l'invention remplit toutes les exigences qu'on peut demander à une préparation antisolaire idéale. Par

des mesures spectroscopiques on a prouvé que les composés de formule générale (I), à une concentration de 0,5 % dans des solvants organiques, pour une épaisseur de couche de 1 mm, absorbent tous les rayons du domaine ultraviolet atteignant la surface de la terre, et l'absorption à 400 nm, donc à la limite 5 inférieure du domaine visible, tombe brusquement à zéro. Pour des longueurs d'ondes à partir d'au-dessous de 380 nm, le coefficient d'extinction des composés étudiés prend des valeurs entre 1,5 et 2,0.

Par des mesures de luminescence on a prouvé que les composés même dans le cas d'une concentration de 5 % et une épaisseur de couche de 1 cm, 10 par irradiation avec de la lumière ultraviolette n'émettent aucun rayonnement de luminescence mesurable.

L'effet filtrant la lumière est le résultat de l'action commune d'absorption et de réflexion. Le degré de réflexion des dérivés du hydroxyphénol-2 benzotriazole de formule générale (I) ne varie pas sensiblement 15 avec la taille des particules dans le domaine de 64-250 nm. Le degré de réflexion des cristaux de la suspension étudiée commence à monter dans le domaine vers 370 nm ; l'augmentation montre dans tout le domaine visible une tendance croissante. Ceci est un phénomène extrêmement avantageux parce que, tandis que l'absorption doit baisser à la limite inférieure du domaine 20 visible, car pour des longueurs d'ondes plus grandes que 400 nm il ne doit plus se produire d'absorption pour une préparation adéquate composée pour ce but la réflexion augmente dans ce domaine, et de ce fait la somme des effets protecteurs contre la lumière garde sa haute valeur sur tout le domaine examiné. Les dérivés de l'hydroxyphénol-2 benzotriazole de formule générale (I) 25 sont blancs ou jaune pâle, leur emploi ne pose donc aucun problème du point de vue cosmétique.

La préparation des composés est décrite dans le brevet français n° 1 356 243.

L'effet protecteur contre la lumière d'une préparation ne 30 peut acquérir une grande valeur que si le corps absorbant la lumière utilisé est sous forme dissoute ou solubilisée. Les hydroxyphénol-2 benzotriazoles de formule générale (I) sont insolubles dans l'eau, mais se dissolvent dans les solvants organiques et dans des bases de crèmes lipohiles et peuvent par exemple être solubilisés avec le laurate de sorboxéthène ou le monopalmitate 35 de sorbitane ("Twaen"ou"Span").

On a examiné la stabilité chimique, photochimique et thermique des composés, par étude des spectres. D'après ces résultats on peut consi-

dérer comme sûr que les dérivés du hydroxyphényl-2 benzotriazole de formule générale (I) répondent à toutes les exigences pour l'emploi et le stockage de la préparation.

La préparation antisolaire selon l'invention a un pH neutre.

5 Par des essais de toxicité (sur rats par administration per os, sous cutanée, péritonéale, ou examen de la toxicité chronique), puis par examen de l'effet irritant (sur rats et hommes) et de l'effet photosensibilisant (sur hommes) on a prouvé que les hydroxyphényl-2 benzotriazoles de formule générale (I) conviennent pour des emplois cosmétiques et pharmaceutiques.

10 L'activité d'une préparation antisolaire est influencée sensiblement non seulement par la structure chimique et les propriétés colloidochimiques du corps actif mais aussi par la forme de présentation de la préparation. Les préparations antisolaires sont généralement utilisées sous forme d'émulsions du type huile dans eau (désigné dans la suite H/E) qui ont cependant le désavantage de se détacher de la peau par la sueur ou par la moindre action mécanique.

15 20 Si on applique le corps actif dans le domaine ultraviolet sous forme d'une préparation filmogène sur la surface de la peau, on peut obtenir une action antisolaire de longue durée.

25 Dans une série d'essais effectués avec des appareils de mesures on a mesuré l'absorption et la réflexion de différentes bases de crèmes et préparations filmogènes. De plus on a examiné de quelle façon on peut influencer l'absorption et la réflexion par combinaison des corps absorbants dans le domaine ultraviolet, avec les excipients.

30 35 En employant un produit antisolaire sous forme d'une crème il faudrait utiliser, en tenant compte de toutes les exigences demandées pour des préparations à base de crèmes, une émulsion du type H/E dans laquelle le corps absorbant est très soluble, dans laquelle les propriétés absorbantes de chacun des composants ne sont pas diminuées par la combinaison, qu'il n'y a pas d'incompatibilités entre les corps, que la réflexion de chacun des composants et la préparation totale est maximale et que la préparation est incolore et s'applique bien sur la peau.

Si on utilise la préparation sous forme d'une préparation filmogène de matières plastiques, en plus des conditions spéciales qui concernent la formation d'une préparation filmogène uniforme et stable et aussi les émulsions type H/E citées ci-dessus, il est avantageux de tenir compte des

points de vue suivants: la préparation doit former une couche transparente, mince, uniforme, sans effet nocif sur la peau, et ne poser aucun problème cosmétique; le film de préparation filmogène doit être insoluble dans l'eau mais doit être facilement éliminé de la surface de la peau par une eau de 5 savon tiède; il doit compromettre le moins possible la respiration de la peau ainsi que le passage de la transpiration ou autres excréptions; son emploi doit être simple et esthétique.

L'effet protecteur contre la lumière des préparations sous forme de crèmes ou de préparations filmogènes sélectionnées par des essais de 10 laboratoire, ont été testées dans des essais biologiques sur animaux et hommes. On a exposé la surface de la peau protégée par la préparation antisolaire et comme contrôle la surface de peau non protégée, au rayonnement d'une lampe Osram Vitalux ou à la lumière solaire.

On a comparé la préparation antisolaire faisant l'objet de 15 la présente invention au point de vue efficacité, avec la préparation anti-solaire décrite dans la pharmacopée hongroise, V, ainsi qu'avec les préparations connues les plus actives contenant des dérivés de la benzophénone, en calculant de façon connue les facteurs de protection - c'est-à-dire le rapport de la dose d'érythème minimale mesurée sur la peau protégée par les 20 préparations antisolaires et sur la peau non protégée -. Dans les examens on a estimé l'érythème visuellement.

Les examens biologiques ont montré sans équivoque que la préparation antisolaire selon l'invention est la plus active. Son effet protecteur contre la lumière est plus fort que celui des préparations antisolaires 25 les plus actives actuellement connues à base de composés de la benzophénone. Le facteur de protection de la préparation antisolaire selon l'invention est 7,4 alors que celui de la préparation contenant le dérivé de la benzophénone est 6,5. Dans les mesures la préparation filmogène a montré un effet protecteur contre la lumière plus faible que celui indiqué ci-dessus mais dans les 30 essais de longue durée on a constaté que l'effet filtrant de la préparation filmogène n'est pas moindre que celui de la crème puisque la préparation filmogène forme sur la surface de la peau une couche stable, durable et uniforme.

On a soumis avec succès le produit antisolaire selon l'invention sous forme de crème et de préparation filmogène pendant plusieurs 35 années à des essais cliniques. Entre plusieurs centaines de malades qui ont été soumis aux essais on n'a constaté une hypersensibilité que dans deux cas, seulement dans un des deux cas on a pu démontrer qu'il y avait une hypersensibilité envers les benzotriazoles.

L'agent antisolaire selon l'invention peut être également utilisé, outre sous forme d'émulsion ou de préparation filmogène, dans d'autres formes de préparations connues: on peut ainsi l'utiliser sous forme de pulvérisation ou de mousse.

EXEMPLE 1 :

Emulsion antisolaire type huile dans eau

5	(hydroxy-2' méthyl-5' phényl)-2 benzotriazole	5 %
	(hydroxy-2' ditertiobutyl-3',5' phényl)-2 chloro-5 benzotriazole	15 %
	laurate de Sorboxéthène	10 %
	monopalmitate de sorbitane	10 %
	cire blanche	15 %
10	lanoline (adeps lanae)	5 %
	oléate d'oléyle	5 %
	eau distillée	35 %

On chauffe 15 g de cire blanche et 5 g de lanoline au bain-marie à 60-70°C et on ajoute les composants suivants; 10 g de sorboxéthène-laurate, 10 g de monopalmitate de sorbitane, 5 g d'oléate d'oléyle. On laisse refroidir à environ 50°C.

On obtient la grandeur optimale des particules du corps actif par broyage et par tamisage. La grandeur des particules du (hydroxy-2' méthyl-5' phényl)-2 benzotriazole est avantageusement inférieure à 64 μ : celle du (hydroxy-2' ditertiobutyl-3',5' phényl)-2 chloro-5 benzotriazole est inférieur à 250 μ .

On mélange d'une façon homogène 5 g du premier benzotriazole broyé à la taille voulue et 15 g du deuxième benzotriazole également broyé à la taille voulue à l'état sec puis on coule en agitant en continu, d'abord goutte à goutte puis en petites portions 35 g d'eau préalablement chauffée à 40°C. On forme l'émulsion à partir du mélange huileux préparé plus haut et de la phase aqueuse et on agite jusqu'à refroidissement complet. Il est recommandé d'ajouter à la préparation des agents de conservation, des huiles essentielles, ou des composants antiinflammatoires comme par exemple l'acétonide de triamcinolone.

EXEMPLE 2 :

Préparation filmogène antisolaire

	(hydroxy-2' méthyl-5' phényl)-2 benzotriazole	1,5 partie (s) en poids
	Butyral polyvinyle (ROVINAL B10-20)	15,0 " " "
	Polywax (POLIDIOL 6000)	1,0 " " "
35	Aérosil 380	1,5 " " "
	éthylcellosolve	75,0 " " "

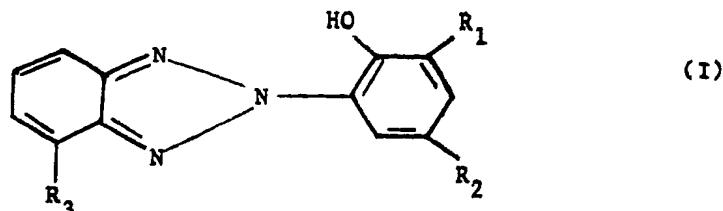
On mélange 1,5 g du corps actif (grandeur des particules au-dessous de 64 μ), 15 g du butyral polyvinyle, 1 g du Polywax, et 1,8 g d'Aérosil 380 à froid d'une façon homogène. En agitant constamment on ajoute au mélange en un mince jet 75 g d'éthylcellosolve. On continue 5 la lente agitation jusqu'à ce que la masse gonfle et forme une suspension uniforme. Ceci dure environ 5 minutes. La préparation filmogène peut être commercialisée comme aérosol dans des flacons remplis de Fréon, ou aussi comme solution pour l'application à la main.

Il est utile d'ajouter à la préparation des huiles essentielles et des composés antiinflammatoires, par exemple de l'acétonide de 10 triamcinolone.

REVENTICATIONS

1. Préparation antisolaire pour des emplois pharmaceutiques et/ou cosmétiques caractérisée en ce qu'elle contient un ou plusieurs dérivés du hydroxyphényl-2 benzotriazole de formule générale (I)

5



10

dans laquelle

R₁ représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,

R₂ représente un radical alkyle, et

15 R₃ représente un atome d'hydrogène ou d'halogène, conjointement avec les excipients et/ou adjuvants habituels, éventuellement avec d'autres composés connus, à action pharmaceutique.

20

2. Préparation antisolaire selon la revendication 1, caractérisée en ce qu'elle contient un ou plusieurs composés de formule générale (I) à une concentration de 0,1 à 50 % en poids, de préférence 0,5 à 30 % en poids.

3. Préparation antisolaire selon la revendication 1, caractérisée en ce que la grosseur des particules des composés de formule générale (I) est inférieure à 500 μ .

25

4. Préparation antisolaire selon la revendication 1, caractérisée en ce qu'elle contient des excipients et/ou adjuvants qui garantissent une absorption et réflexion de lumière maximale.

30

5. Préparation antisolaire selon la revendication 1, caractérisée en ce qu'elle contient des excipients et/ou adjuvants convenant à la préparation d'une émulsion antisolaire du type huile dans eau.

6. Préparation antisolaire selon la revendication 1, caractérisée en ce qu'elle contient des excipients et/ou adjuvants convenant pour la préparation filmogène antisolaire.

7. Préparation antisolaire selon la revendication 1 et la revendication 6, caractérisée en ce qu'elle contient des adjuvants qui permettent une perméabilité optimale à la vapeur et aux gaz, ainsi qu'une facile élimination par lavage.

5 8. Préparation antisolaire selon la revendication 1, caractérisée en ce qu'elle contient des excipients et/ou adjuvants convenant pour la préparation d'une mousse antisolaire.

10 9. Procédé de production d'une préparation antisolaire selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'on compose de façon connue une préparation avec un ou plusieurs dérivés du hydroxyphénol-2 benzotriazol de formule générale (I) dans laquelle R_1 , R_2 et R_3 ont la signification donnée dans la revendication 1, et avec les excipients et/ou adjuvants habituels dans la pharmacie et/ou la cosmétique, et éventuellement avec d'autres composés à activité pharmaceutique.

15 10. Procédé selon la revendication 9, caractérisé en ce qu'on utilise comme excipients et/ou adjuvants les excipients et/ou adjuvants habituels pour la préparation d'émulsions du type huile dans eau.